

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Г.М. Лукашевич, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

# Дуфалак: реальные возможности и перспективы

(обзор литературы и собственные данные)

Если из Вас никак не может выйти человек – примите слабительное...  
Фаина Раневская

**Да, действительно, Фаина Раневская права. Эффективное и безопасное слабительное может не только ликвидировать запоры, но и существенно повысить качество жизни пациента, вернуть ему многие радости жизни. Тем более, это может сделать такое слабительное, которое обладает множеством метаболических эффектов и способно оптимизировать обмен целого ряда веществ: липидный, углеводный, минеральный и др.**

Активным веществом препарата Дуфалак является лактулоза – дисахарид, синтезированный из лактозы. Лактулоза в природе не встречается. Только в очень малых количествах она присутствует в нагретом молоке. В отличие от лактозы лактулоза не переваривается и не всасывается в тонкой кишке, а метаболизируется преимущественно сахаролитическими толстокишечными бактериями. Показано, что микрофлора толстой кишки у детей, находящихся на искусственном вскармливании, сходна с таковой у взрослых, а при добавлении в молочную смесь лактулозы она становится подобной микрофлоре у детей, находящихся на естественном вскармливании.

Лактулоза была синтезирована в 1929 году E. Montgomery и C.S. Hadson. В 1959 г. ее стали использовать для лечения запоров у детей. В 1966 г. J. Bircher et al. сообщили об успешном применении лактулозы для лечения печеночной энцефалопатии. «Я попробовала ее, и она работает!» – так сказала о лактулозе Sheila Sherlock, открывая в 1970 г. международный гепатологический конгресс. Спустя девять лет I.B. Josimovic предложил использовать лактулозу для профилактики рака толстой кишки. А в 2003 г. M. Rinne et al. сообщила об уменьшении клинических проявлений аллергии у детей при лечении небольшими дозами лактулозы. Также были получены данные об улучшении качества жизни пациентов с неспецифическим язвенным колитом, получавших Дуфалак.

В настоящее время Дуфалак как лекарственное средство зарегистрирован более чем в 100 странах. Показаниями являются запор и печеночная энцефалопатия, в некоторых странах препарат применяют для лечения салмонеллезного носительства. Уже сегодня можно сказать, что перспективы и возможности клинического применения Дуфалака очень широки.

Одним из главных показаний для назначения Дуфалака являются запоры. В 2005 г. Дуфалак официально признан препаратом первого выбора при хроническом запоре с позиции доказательной медицины. Послабляющее действие Дуфалака при запоре обеспечивается двумя механизмами (рис. 1). Так как в тонкой кишке нет ферментов для расщепления лактулозы, Дуфалак достигает правых отделов толстой кишки практически в неизмененном виде. Далее с помощью сахаролитических бактерий лактулоза расщепляется до короткоцепочечных жирных кислот (молочной, уксусной, пропионовой и масляной). Это приводит к снижению pH в просвете толстой кишки, то есть к ацидификации ее содержимого. В результате стимулируется перистальтика толстой кишки преимущественно за счет пропульсивных волн. Второй механизм состоит в том, что подкисление содержимого толстой кишки короткоцепочечными жирными кислотами сопровождается

повышением осмотического давления в ней. Это приводит к увеличению объема фекальных масс, интенсификации перистальтики кишки и к уменьшению времени транзита кишечного содержимого.

Дуфалак считают золотым стандартом терапии хронического запора различной этиологии, в том числе при синдроме раздраженной кишки.

Преимущества послабляющего действия Дуфалака:

- физиологическим для кишечника путем стимулирует перистальтику и устраняет запор;
- не оказывает раздражающего влияния на слизистую кишечника и не вызывает привыкания;
- не требует увеличения дозы – по мере восстановления функции кишечника дозу Дуфалака снижают;
- обеспечивает стойкий терапевтический эффект;
- безопасен для детей с первых дней жизни, беременных и кормящих женщин.

Безопасность Дуфалака обеспечивается рядом факторов (рис. 2).

Дуфалак является препаратом выбора при запорах у беременных. Это показано в ряде доказательных исследований. Так, M. Lachgar

et al. (1985) провели открытое клиническое исследование, в которое были включены 54 беременные женщины. Им был проведен 15-дневный курс лечения лактулозой в суточной дозе 30 мл. У 89% беременных частота дефекаций составила более 3 раз в неделю, у 87% женщин стул был нормальной консистенции. 90% больных оценили свое состояние как «весьма удовлетворительное» или «удовлетворительное». Все новорожденные родились здоровыми и в срок. Эффективность и безопасность Дуфалака у беременных объясняется комплексным положительным влиянием. Увеличение биомассы сахаролитических бактерий при приеме лактулозы сопровождается активной утилизацией аммиака и азота аминокислот, снижается образование аммиака протеолитическими бактериями, время его присутствия в кишечнике и всасывание. Это имеет большое значение с позиции детоксикации и положительного действия на функцию печени беременных. Дуфалак способствует уменьшению интоксикации при раннем токсикозе и гестозе беременных.

Дуфалак безопасен и эффективен также в послеродовом периоде, у кормящих женщин. Препарат в 10 раз снижает потребность в клизмах у родильниц, не уменьшает лактацию, не влияет на качественный состав молока.

Дуфалак разрешен для лечения запоров у детей с периода новорожденности. При этом в исследованиях различного уровня доказательности показана эффективность и хорошая переносимость препарата. У грудных детей лактулоза оказывает прямое иммуностимулирующее действие.

Дуфалак является препаратом выбора для лечения запоров у пожилых. Для этого есть ряд оснований:

- послабляющий эффект не требует дополнительного приема жидкости;
- не приводит к привыканию;
- не абсорбируется, можно применять при сахарном диабете;
- не вызывает электролитных нарушений;
- способствует коррекции гиперлипидемии;
- эффективен при хронической почечной недостаточности (ХПН), заболеваниях печени;
- в терапевтических дозах не взаимодействует с другими препаратами;
- фармакоэкономически выгоден.

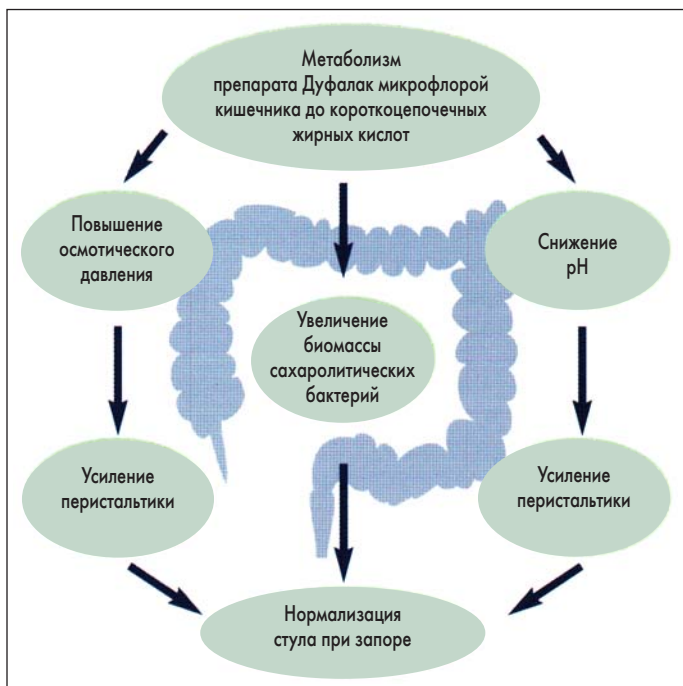


Рис. 1. Механизм действия Дуфалака при запоре



Рис. 2. Факторы, обеспечивающие безопасность Дуфалака



Н.Б. Губергриц

Последняя позиция подтверждена рядом исследований. Дуфалак, несмотря на более высокую стоимость по сравнению с некоторыми другими слабительными (например, по сравнению с препаратами сенны), фармакоэкономически выгоден в лечении синдрома раздраженного кишечника.

Отсутствие необходимости в дополнительном приеме жидкости очень важно при лечении больных с недостаточностью кровообращения, с сопутствующими заболеваниями почек.

Очень важным качеством Дуфалака является то, что на фоне его приема больные могут прекратить применение слабительных средств раздражающего действия. G. Creytens (1980) показал, что около половины женщин с запорами прекращают принимать слабительные раздражающего действия, постепенно переходя на лактулозу. Дуфалак даже рекомендуют для лечения «лаксативной болезни».

В настоящее время Дуфалак также нашел применение при послеоперационных запорах. Причем его назначают не только с целью восстановления двигательной функции кишечника, но и для профилактики и лечения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), для профилактики бактериальных осложнений в хирургической практике, а также для подготовки к эндоскопическим исследованиям толстой кишки.

Одним из основных направлений применения Дуфалака является лечение СИБР, так как лактулоза является эффективным и безопасным пребиотиком.

Основным механизмом действия Дуфалака при кишечном дисбиозе является его воздействие на рост различных штаммов и групп бактерий, населяющих толстую кишку, физико-химические параметры содержимого толстой кишки (pH и осмотическое давление) и перистальтику как толстой, так и тонкой кишки, особенно терминального отдела подвздошной кишки. Лактулоза угнетает рост вредной протеолитической флоры, в основном бактероидов, протея, клостридий, кишечной палочки, в том числе ее гемолитических штаммов, и стимулирует рост полезной сахаролитической флоры (бифидо-, лактобактерий и др.) (рис. 3).

Стимуляция роста сахаролитической флоры лактулозой происходит не только за счет ацидификации толстой кишки конечными метаболитами – лактатом и ацетатом, но и за счет потребления этих

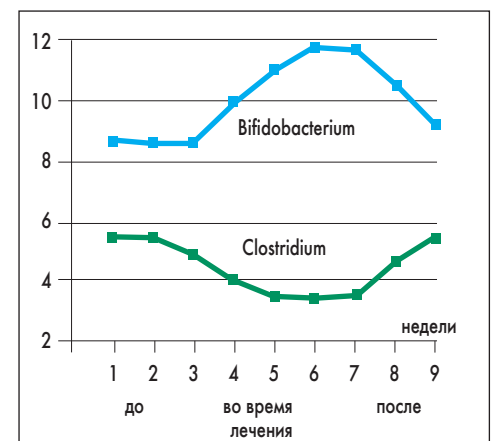


Рис. 3. Плотность популяций Clostridium и Bifidobacterium in vitro до, во время и после лечения лактулозой

Продолжение на стр. 20.

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Г.М. Лукашевич,  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

# Дуфалак: реальные возможности и перспективы

(обзор литературы и собственные данные)

Продолжение. Начало на стр. 19.

короткоцепочечных жирных кислот сахаролитической флорой, в результате чего увеличивается их деление и биомасса.

В качестве пребиотика для лечения СИБР Дуфалак применяется как у детей самого раннего возраста, так и у пожилых. Причем, препарат эффективен для профилактики СИБР у здоровых, а также для терапии СИБР различной этиологии: после лечения антибиотиками, проведения химио- и лучевой терапии, при нерациональном питании. В последние годы Дуфалак назначают для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, СИБР на фоне антихеликобактерной терапии. Особенно целесообразен Дуфалак при лечении дисбиоза, сопровождающегося запорами, так как препарат регулирует моторную функцию желудочно-кишечного тракта.

Благодаря пребиотическому эффекту Дуфалак эффективен при различных кишечных инфекциях, в частности при сальмонеллезном носительстве, при сальмонеллезном энтерите, дизентерии и др.

Дуфалак является стандартом профилактики и лечения энцефалопатии во всем мире. Эффективность препарата обусловлена тем, что он действует на образование и выведение аммиака из организма (рис. 4).

элиминация аммиака в составе мочевины; уменьшается уровень аммиака как продукта разложения мочевины;

- к снижению времени пассажа кишечного содержимого, так как уменьшается время на продукцию аммиака и ускоряется его элиминация.

Кроме того, лактулоза является источником углеводов и энергии для сахаролитических бактерий, так как увеличивается рост биомассы бактерий, использующих аммиак для синтеза белка; угнетается разложение аминокислот до  $\text{NH}_3$ .

Лактулоза имеет превосходство перед другими вариантами лечения печеночной энцефалопатии. Она успешно применялась при любой степени тяжести этого состояния, включая латентную энцефалопатию и печеночную кому. Эффективность и безопасность Дуфалака при печеночной энцефалопатии подтверждена большим количеством высококачественных исследований.

Применение лактулозы в клинической практике имеет большие перспективы. Одно из таких перспективных показаний — первичная и вторичная профилактика желчнокаменной болезни. Кишечная микрофлора играет немаловажную роль



Рис. 4. Действие Дуфалака на все этапы образования и выведения аммиака из организма

В подвздошной кишке лактулоза участвует в ингибировании глутаминазы в энтероцитах и в блокировании захвата глутамина энтероцитами: в результате чего уменьшается образование аммиака из глутамина. В толстой кишке лактулоза приводит (рис. 5):

в метаболизме холестерина и желчных кислот. Известно, что резкое повышение активности одного из ферментов граммотрицательной 7-альфадегидроксилазы приводит к увеличению продукции вторичных желчных кислот, которые повышают литогенность

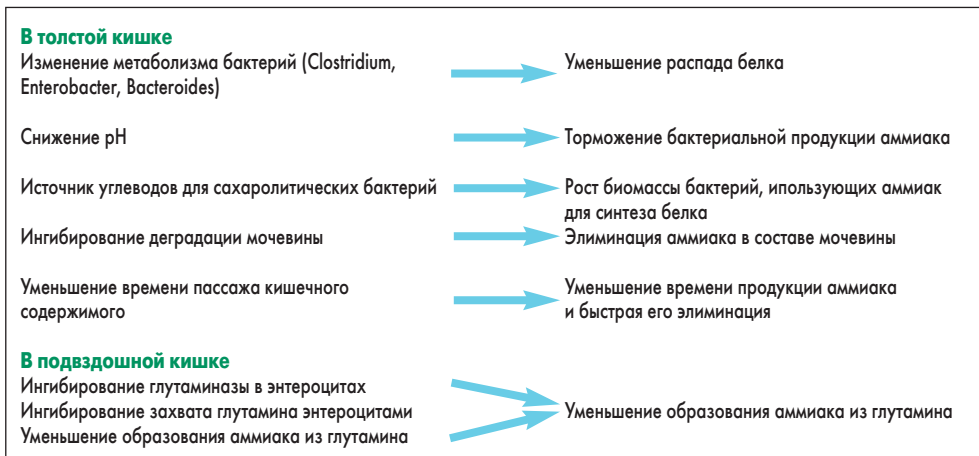


Рис. 5. Механизм действия Дуфалака при печеночной энцефалопатии

- к снижению pH, так как тормозится продукция аммиака бактериями; происходит диффузия аммиака из кровеносного русла в просвет кишки; аммиак трансформируется в аммонийную форму с последующей экскрецией с каловыми массами;

- к ингибированию протеолитических бактерий Clostridium, Enterobacter, Bacteroides и стимуляции роста кислотолюбивой микрофлоры — Bifidobacterium, так как уменьшается распад белка за счет усиления метаболизма углеводов;

- к ингибированию деградации мочевины бактериями, так как увеличивается

желчи через ряд процессов: во-первых, дезоксихолевая кислота усиливает секрецию холестерина в желчь, воздействуя на мембрану гепатоцита; во-вторых, повышается кристаллизация холестерина в желчи за счет дестабилизации везикул с холестерином; в-третьих, замедляется время транзита по кишечнику, вследствие чего увеличивается всасывание холестерина и т.д. Кроме того, вторичные желчные кислоты относят к коканцерогенам, они способны повреждать кишечный эпителий. Гипотеза механизма влияния Дуфалака как средства профилактики желчнокаменной болезни,

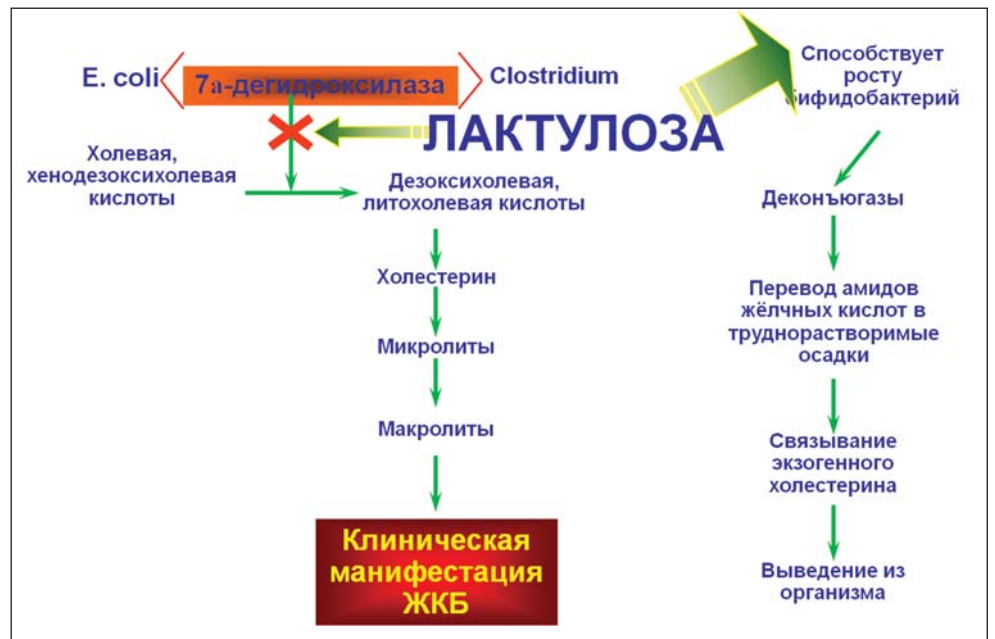


Рис. 6. Механизм действия Дуфалака как средства профилактики желчнокаменной болезни и гиполлипидемического средства

а также как гиполлипидемического средства представлена на рисунке 6.

Снижение литогенности желчи при лечении лактулозой было продемонстрировано в эксперименте и в клинике. Наличие у лактулозы гипохолестеринемического эффекта также было доказано результатами ряда исследований. Концепция патогенеза липидного дистресс-синдрома построена на доминирующей роли кишечного дисбиоза. Не случайно именно Дуфалак является базисным средством лечения этой патологии.

Дуфалак влияет и на углеводный обмен. Так, показано, что после 10-дневного приема лактулозы достоверно улучшаются результаты глюкозотолерантного теста. Проведено исследование, что лактулоза снижает всасывание глюкозы на 40% без ухудшения всасывания аминокислот. Этот эффект не связан с ингибирующим действием  $\alpha$ -глюкозидазы. Возможно, эндотоксины уменьшают выработку инсулина поджелудочной железой, а лактулоза, снижая уровень эндотоксинов, может обладать противодиабетическим действием. Эффективность Дуфалака в лечении детей и подростков с метаболическим синдромом с восстановлением микробиоценоза кишечника и нормализацией углеводного, липидного обмена показана в исследовании Т.А. Боковой и соавт. (2009). Несмотря на сладкий вкус, лактулоза абсолютно не противопоказана, а, наоборот, полезна при сахарном диабете. Больным необходимо объяснять, что лактулоза не всасывается и не может провоцировать гипергликемию.

интерлейкина-2, интерлейкина-12), увеличивает синтез муцина и белков, повышает высвобождение противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 из моноцитов, ингибирует адгезию эндотелиальных лейкоцитов. Масляная кислота также контролирует патологический рост колоноцитов, стимулирует апоптоз. Масляную кислоту считают ключевым регулятором пролиферативных процессов эпителия толстой кишки и контроля неопластической трансформации колоноцитов. Эти предпосылки явились основанием для применения Дуфалака при воспалительных заболеваниях кишечника — болезни Крона и неспецифическом язвенном колите.

Ранее мы уже отмечали ряд предпосылок для обоснования антиканцерогенного действия лактулозы: уменьшение образования токсичных вторичных желчных кислот в кишке, проапоптотическое и антипролиферативное действие масляной кислоты, уменьшение выработки ряда потенциальных канцерогенов (аммиака и др.). Японские ученые подробно изучают возможность биодобавок, рост которых стимулируется лактулозой, в профилактике рака; описано множество специфических и неспецифических противоопухолевых и иммунологических эффектов биодобавок. Показано ДНК-протекторное действие лактулозы после воздействия диметилгидразина. Все это послужило основанием для изучения антиканцерогенных свойств лактулозы. Эти свойства были подтверждены в эксперименте. Изучение этой проблемы в клинике продолжается (рис. 7).

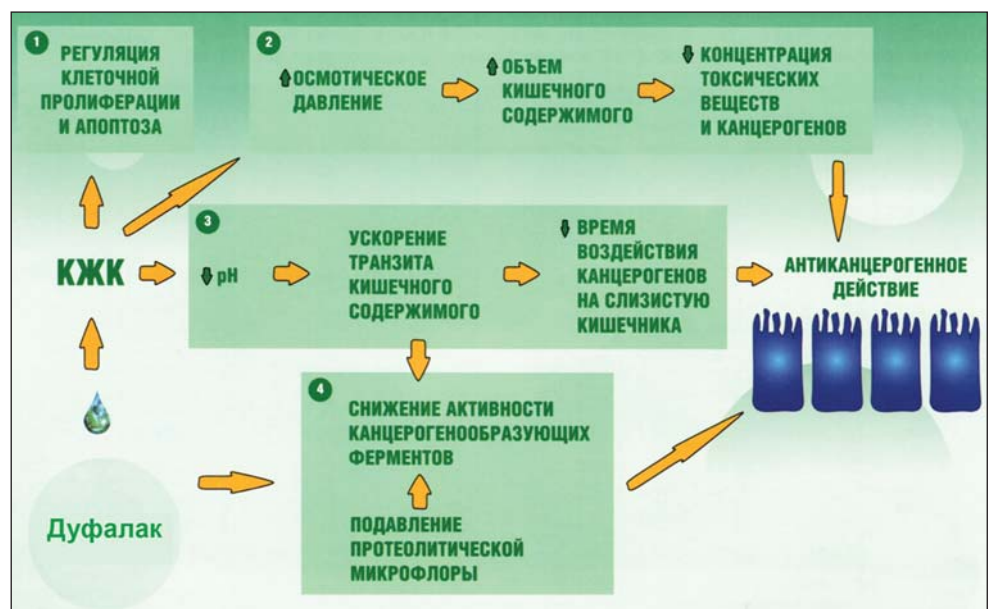


Рис. 7. Механизм антиканцерогенного действия Дуфалака

КЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

Выше было указано, что под влиянием лактулозы в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты. Следует обратить особое внимание на масляную кислоту. Она является поставщиком энергии и регулятором метаболизма для нормальных колоноцитов, способствует восстановлению функции эпителиального барьера, снижает секрецию провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли альфа, оксида азота, гамма-интерферона,

Учитывая пребиотические свойства лактулозы, ее применяют не только при СИБР и сальмонеллезе, но и для профилактики инфекций мочевыводящих путей и пневмонии.

Лактулоза обладает отчетливым антиэндотоксическим эффектом. Это реализуется в предотвращении бактериальной транслокации из кишки; защите слизистого барьера кишечника, особенно подвздошной кишки, и проксимальных отделов толстой

кишки после оперативных вмешательств; в предупреждении осложнений после операций по поводу механической желтухи; в предупреждении развития спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени и желтухой.

Дуфалак эффективен при почечной недостаточности. Лактулоза ингибирует энтерогепатическую циркуляцию мочевины; повышая экскрецию азота, снижает продукцию мочевины на 24%, при этом уменьшается ее распад; снижение уровня мочевины и креатинина в крови при ХПН доказано целым рядом клинических исследований; особенно важным считают снижение уровня фосфатов в сыворотке крови у больных с ХПН при лечении лактулозой.

С. Schumann (2002) считает перспективным применение лактулозы для ликвидации эндотоксемии при гепаторенальном синдроме, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, сахарном диабете и гиперхолестеринемии. Однако для начала клинического применения по этим показаниям необходимы дальнейшие исследования.

По данным И.И. Дегтяревой и соавт. (2003), Дуфалак эффективен не только при эндо-, но и при экзогенных интоксикациях. Лактулоза эффективна в условиях радиационного загрязнения для выведения инкорпорированного цезия, лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС; показана для профилактики и лечения заболеваний, вызванных профессиональными вредностями, у жителей экологически неблагоприятных регионов.

Перспективным также является применение Дуфалака для лечения остеопороза. Снижая уровень рН в кишечнике, лактулоза увеличивает содержание несвязанного кальция, что способствует улучшению его пассивного транспорта; короткоцепочечные жирные кислоты, которые образуются при ферментации лактулозы бактериями, стимулируют транспорт кальция; лактулоза повышает отложение кальция в костях и ингибирует его резорбцию из кости.

Ряд предпосылок свидетельствует о целесообразности применения Дуфалака при панкреатитах. Лактулоза уменьшает выраженность эндотоксемии при остром и хроническом панкреатите (ХП); с ее помощью в более короткие сроки устраняются болевой и диспептический синдромы, улучшаются результаты сонографии поджелудочной железы; Дуфалак предотвращает развитие СИБР при панкреатической недостаточности; повышает толерантность к пищевой нагрузке у больных ХП. Кроме того, лечение лактулозой уменьшает выраженность эндотоксемии при панкреатической недостаточности. Следует также учесть положительный эффект лактулозы при остеопорозе (см. выше), который может быть проявлением внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Дуфалак нашел широкое применение на практике для диагностики СИБР и лактазной недостаточности. Для этих целей применяют водородные дыхательные тесты с лактулозой. Принцип дыхательного теста для диагностики СИБР основан на том, что у здорового человека расщепление лактулозы происходит только в толстой кишке, при этом в выдыхаемом воздухе регистрируют пик выделения водорода. При наличии СИБР расщепление лактулозы начинается уже в тонкой кишке, регистрируется более ранний пик содержания водорода в выдыхаемом воздухе, а затем — второй пик, соответствующий расщеплению лактулозы в толстой кишке.

При назначении Дуфалака важно подобрать индивидуальную дозу препарата для каждого пациента. При значительном превышении дозировок возможно развитие диареи и нарушение электролитного баланса. У некоторых пациентов развивается метеоризм, однако обычно он наблюдается в первые дни лечения, а затем уменьшается или исчезает. На практике мы назначаем Дуфалак в постепенно возрастающих дозах, до достижения стула 2-3 раза в день. Таким образом, достигается своеобразная адаптация кишечника к возможному увеличению газообразования.

Противопоказания к лечению Дуфалаком ограничены: галактоземия, кишечная непроходимость, гиперчувствительность к компонентам препарата.

Мы провели собственное небольшое клиническое исследование с целью оценить эффективность Дуфалака при ХП в сочетании с СИБР.

#### Материалы и методы

Обследовано 58 больных с ХП. У всех больных диагностирована внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Для этого при поступлении пациентов в клинику проводили фекальный эластазный тест. Кроме того, в исследование включались только те больные, у которых выявлен СИБР. Для его диагностики до лечения использовали водородный дыхательный тест. Больные были разделены на две группы: основную и группу сравнения (в каждой по 29 пациентов). Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности ХП, его этиологии, по степени панкреатической недостаточности.

До и после лечения больным проводили копроскопию, оценивали выраженность кишечной диспепсии по полуколичественному показателю средней степени тяжести (ССТ). Кроме того, после лечения повторяли водородный дыхательный тест. Больные основной группы получали традиционную терапию ХП. Доза Креона зависела от степени панкреатической недостаточности. Пациентам этой группы назначали Дуфалак в пребиотической дозе (по 5 мл 2 раза в день). Больные группы сравнения Дуфалак не получали. Лечение продолжалось 18-20 дней.

#### Результаты

Уровень фекальной эластазы-1 до лечения в основной группе составил  $142,3 \pm 16,7$  мкг/г, а в группе сравнения —  $153,5 \pm 15,8$  мкг/г ( $p > 0,05$ ). При копроскопии (первое исследование) стеаторея выявлена у 14 (48,3%) больных основной группы и у 13 (44,8%) — группы сравнения. Показатель ССТ проявлений кишечной диспепсии (метеоризм, нарушения стула, флатуленция) составил соответственно 2,12 и 2,08.

После лечения, то есть перед выпиской из клиники, СИБР по результатам водородного дыхательного теста сохранялся у 3 (10,3%) больных основной группы и у 19 (65,5%) — группы сравнения. Стеаторея после лечения сохранялась у 1 (3,4%) пациента из получавших Дуфалак и у 8 (27,6%) больных, получавших только традиционное лечение ХП. Показатель ССТ кишечной диспепсии составил соответственно 1,22 и 1,76.

Полученные данные свидетельствуют, во-первых, об эффективности Дуфалака в лечении СИБР, во-вторых, о недостаточной эффективности ферментных препаратов при наличии СИБР, даже при условии назначения должной дозы, в-третьих, о целесообразности сочетания Дуфалака с Креоном при лечении ХП с внешнесекреторной панкреатической недостаточностью в сочетании с СИБР. Последнее положение обусловлено тем, что при СИБР ферментные препараты не могут в полной мере реализовать свои возможности гидролиза нутриентов из-за частичной инактивации, а при устранении СИБР, условия для достижения полного эффекта Креона становятся оптимальными. В результате мы достигли не только устранения СИБР по результатам водородного дыхательного теста, но и более значительного улучшения результатов копроскопии, уменьшения выраженности кишечной диспепсии у больных, получавших Дуфалак.

#### Выводы

1. Дуфалак (лактүлоза) — эффективное средство для лечения запоров, СИБР, печеночной энцефалопатии, обладающее разносторонними метаболическими эффектами и имеющее широкие перспективы в лечении различных заболеваний.

2. При лечении больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы в сочетании с СИБР в комплексную терапию целесообразно включать Дуфалак в пребиотической дозе.

Список литературы находится в редакции.



**Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Укріплення»!  
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

**35272**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»**

**37635**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»**

**37633**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»**

**37639**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»**

**37631**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»**

**37632**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»**

**37634**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ»**

**37638**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»**

**89326**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»**

**49561**

НАШ САЙТ:

**www.health-ua.com**

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день